

我国ADR的损害救助现状与国外典型案例分析

曹毅*, 王建平(浙江省中医院/浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)14-1305-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.23

摘要 目的:探讨我国ADR损害救助立法的必要性和可能性。方法:通过对国外ADR损害救助典型案例的介绍,对比我国近年发生的ADR损害案件诉讼现状。结果:我国相关主管部门对ADR损害救助方面的监管和检察上存在不足。结论:我国建立相关ADR损害法律救助体系十分必要。

关键词 ADR; 损害救助; 立法

Status Quo of ADR-induced Harm Relief in China and Analysis of Typical Cases Abroad

CAO Yi, WANG Jian-ping (Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical/The First Affiliated Medical College of Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the necessity and possibility of legislation for ADR-induced harm relief in China. METHODS: The typical ADR-induced harm relief cases abroad were introduced, and compared with the status quo of lawsuits in recent years concerning ADR-induced harms in China. RESULTS: There were shortcomings in administrative regulations and supervisions concerning ADR-induced harm relief in China. CONCLUSIONS: It is absolutely necessary to establish a legal relief system for ADR-induced harms in China.

KEY WORDS ADR; Harm relief; Legislation

问题进行回答,计算机即可通过“自动评价”按钮对避孕药品和ADR间的关联性作出判断。经比较,自动关联性评价应用之前(2007年1月至2009年5月),关联性评价错误率为34.2%,应用后1年(2009年6月至2010年6月),该数值下降为25.6%。

3 讨论

避孕药品的使用人群为育龄妇女,因此ADR集中发生在18~50岁女性人群中,主要累及女性生殖系统。中青年女性为避孕药品主要使用对象,故而40岁以内女性发生ADR的比例较高。

本中心收集到的严重病例报告数较低,这可能是由于一些严重病例通常有在医院就诊治疗的经历,计生机构技术服务人员仅能在ADR发生后的随访服务中向妇女了解到事件大致经过,缺乏医院病历号/门诊号、住院记录等一手资料。建议建立“首诊登记制度”,实现避孕药品生产厂家、批号等重要信息的追踪,以提高严重病例报告比例。

本次评价的报告中,关联性评价结果为“肯定”的仅有5例,且均为一般报告。由于肯定的关联性评价标准较高,尤其在发生严重ADR之后,出于伦理学考虑,医师不会建议妇女再次使用同一避孕药品,因此“肯定”的严重报告理论上难以收集。“很可能”比“肯定”的级别略低,但仍提示了ADR与用药间的密切关系。本文提示中心需提高对口服避孕药和皮下埋植剂方面相关ADR信息的关注度。

有7例报告的关联性评价为“可能无关”,其中1例性质为严重。“可能无关”意味着ADR的发生与避孕药品的使用之间可能没有直接的因果关系,但为了避免由于基层报告人员对关联性评价判断错误而发生漏报,仍鼓励基层人员按照“可疑即报”的原则,积极上报收集到的避孕药品ADR。

*主任医师,教授,博士研究生导师,医学博士。研究方向:皮肤病、医院管理。电话:0571-87072980

在药物警戒工作中,对药品-ADE进行因果关系分析,是药品风险管理工作之一,同时也是药物安全性监测中最具挑战性的工作之一^[5-6]。本中心目前使用的计算机自动关联性评价技术是基于ADR/ADE因果关系评价方法中的综合分析推理法。该程序作为弥补人工评价中固有缺陷的一种辅助技术手段,其应用效果的实现取决于人工对于ADR分析中有关时间、类型、去激发、再激发、合并用药因素等5方面问题的判断。只有医师上报的信息准确、完整,并按照报告表要求规范填写,才能完成对个例报告的有效关联性评价,为进一步的数据挖掘、信号提取提供科学依据。在报告表填报内容真实、规范、完整的基础上,现有的关联性评价方法可以对个例避孕药品-ADE间的因果关系作出初步判断。但由于该方法仅适用于针对个案病例报告与ADE间因果关系的判断,对避孕药品ADE的集中评价仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] 杨华,魏晶,王嘉仡,等.药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].中国药物警戒,2009,6(10):581.
- [2] 管玫,钟光德,黄文志,等.药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J].中国药房,2008,19(26):2054.
- [3] 朱向珺,申素琪,李瑛.2例口服避孕药致静脉血栓栓塞不良反应的报告分析与评价[J].中国医药指南,2011,9(21):337.
- [4] 陈颖,朱向珺,李瑛.2009年度国家避孕药品不良反应报告质量评估[J].中国药物警戒,2011,8(1):50.
- [5] Brian LS, Stephen EK. *Textbook of pharmacoepidemiology*[M]. John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2008:256-264.
- [6] Manel SW, Inna P, Nicholas R.快速报告标准之二:严重性及因果关系评价[J].西安杨森药品安全部,译.中国药物警戒,2009,6(5):317.

(收稿日期:2012-08-01 修回日期:2013-01-02)

药物在使人类享受征服疾病、享受生命乐趣的同时,也令人类付出了不菲的代价。青霉素(Penicilline)的发现,在拯救无数生命的同时不可避免地引发过敏性休克乃至死亡;沙度利胺(Thalidomide)在减轻孕妇早期妊娠反应的同时还导致欧洲许多国家海豹儿的出现;己烯雌酚(Diethylstilbestrol)在保胎安胎的同时还造成后代患上腺癌;在流行病防治实施强制预防接种时疫苗中毒的事件也时有发生。药品不良反应(ADR)发生后,在当事各方都没有责任的情况下,受害人如何寻求损害救助,目前,我国的法律规范没有给出明确规定。一些发达国家的损害救助制度,或许对我国ADR救助制度的建立有所启示。

1 ADR^[1-2]

1.1 什么是ADR

我国《ADR报告和监测管理办法》第六十三条第一款把ADR定义为“合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。”由此可见,ADR是一种意外反应,其发生具有不可预见性。因此,只有因药品未被发现的内在缺陷引起的损害或者因患者的特异体质造成的损害才是立法上讨论的ADR,即称之为狭义的ADR。因医师或患者错误用药导致的损害不属于该范畴。

1.2 ADR的3个构成要素

1.2.1 必须是合格药品。假冒伪劣药品及其他不合格药品引起的人身损害不属于ADR。根据我国《药品管理法》的规定,合格药品必须是经质量检验符合国家药品标准的药品。如果患者服用的药品是不合格药品,并导致了公民生命、健康的损害,应依照我国《民法通则》的过错责任原则,追究加害人的侵权责任。如果患者服用的是假药,便已经严重危害其人体健康,应依照我国刑法第一百四十一条的有关规定,追究生产商的刑事责任。因此,假药、劣药产生的不良反应不属于ADR。

1.2.2 药品使用后产生有害反应。这种有害反应是与治疗目的无关或者是出乎事先预料的,这些ADR是医师和药品生产厂家事先无法预知的危险。

1.2.3 药品的使用必须符合规范。药品为处方药时,使用者必须严格按照医师的医嘱服用药品;药品为非处方药时,用药必须严格遵守药品说明书的规定。误用、滥用品、不遵照医嘱服用药品所造成的后果,也不属于ADR。

1.3 ADR的类别

ADR一般分为两种类型:A型反应和B型反应。A型反应为药品本身药理作用的加强或延长,一般发生率较高、容易预测、死亡率也低,如阿托品引起的口干等。而B型反应与药品本身的药理作用无关,一般发生率较低但死亡率较高,在具体患者身上谁会发、谁不会发难以预测,有时皮肤试验阴性也会发生,如青霉素的过敏反应等。

不可预见的ADR是指由于人类认识水平、工艺技术的局限,即使在研发过程中已经做了大量的药理、毒性等临床研究,仍有可能不能完全预见药品潜在的ADR。这种尚未预见、未能在药品标签和说明书中罗列的ADR称为不可预见的ADR。

特异体质药品过敏反应是指对某种特定的药剂呈现特别反应。特异体质药品过敏是对药品已经预见到存在ADR但现有技术却无法避免的不良反应。这种情况发生概率极低,但伤害率极高,是通常注意所不能预防的。在强制预防接种时发生的疫苗过敏或中毒反应就属于该类型。

2 国际ADR损害救助制度

西方国家早在20世纪50—60年代由于药害事件的频频发生,就开始着手建立、完善法律救济体系。

2.1 德国

1976年德国制定了《药物伤害法》,这是欧洲最早的一部关于药品责任的专门立法。为进一步规范药品生产和保护消费者权益,德国于1978年1月1日又施行了新的《药品法》。该法规定,一旦发生药品责任诉讼时,药品的经营者(制造商、销售商)不能因为已获得政府批准或许可,以及他们遵守《德国标准药典》的规定而影响其承担民事或刑事责任。

赔偿经费主要由药品生产者所提供的基金来履行。该赔偿基金主要有两种形式:一是生产者向有权经营保险业务的保险公司投保责任险。二是由生产者与金融机构约定,由金融机构承担以免除赔偿义务人的赔偿责任或对赔偿义务人提供保证。如果赔偿基金的提供是以投保责任险方式来执行,则适用于德国保险契约法中的规定;如果赔偿基金的提供是以与金融机构的约定来执行,则金融机构对预期可能产生的赔偿请求,应保障有能力在前述赔偿基金范围内履行义务。

2.2 日本

1976年日本就订立了《预防接种法》,对于强制接种疫苗的受害者加以赔偿。1979年通过了《医药品副作用被害救济基金法》,发展至今修改为《医药品副作用救济、研究振兴与调查机构法》所创设的独立救济基金制度。设立的“医药品机构”既办理受害救济,又推广新药的研发。该机构是生产者出于社会责任而由民间发起的,经厚生省认可而设立的法人组织。对于“医药品机构”所给付的基金来源,主要由药品生产者通过下列两种方式完成:(1)一般捐款:以生产者上一年药品销售量为基础,与厚生省所规定的基础交易额捐款率计算所得金额为捐款额。(2)附加捐款:根据“医药品机构”上一年度所决定支付的救济金加以计算。同时,国家对该机构的事务费用进行一定的拨款补助。

2.3 美国

1986年美国订立了《国家儿童疫苗伤害法》,属于疫苗安全及受害者救济制度,使得疫苗伤害死亡者除进行诉讼外,还可依无过失救济制度进行求偿。经费来源是依据生产者所销售的每支疫苗计算以征收费用来设立救助基金。

2.4 瑞典

瑞典对于意外事故损害救济方式,通常采用集团保险制度而不是以侵权法诉讼来解决。瑞典从1975年起就实施患者伤害保险制度,这是一种自愿参加的救济制度,适用对象为与医疗照顾直接相关的人群。1978年,瑞典又建立了药物保险制度以救济药物事故的受害者。

3 我国ADR损害事件的典型案例

由于20世纪我国医药制造业相对落后,医药产品及其生产工艺主要依靠国外过了保护期且安全性能相对较高的产品和技术,因此几乎不存在ADR/不良反应事件(ADE),对其法律后果的研究当然无从谈起。随着我国制药工业的发展和对外开发政策的施行,国产的以及进口的新药不断上市,ADR问题日益突出。

有报道仅2002年,全国各级人民法院受理的医疗诉讼案件就多达170万件,其中涉及药品纠纷的就占37%。近几年,又有增长的态势。但其中绝大多数人求告无门,索赔无着^[1]。

3.1 龙胆泻肝丸案^[1]

2003年3月,北京市崇文区人民法院审理了李铃诉北京同仁堂(集团)有限责任公司人身损害赔偿纠纷案(即“龙胆泻肝丸案”)。法院以患者不能证明其肾病系服用同仁堂所产龙胆泻肝丸为由,驳回了李铃的诉讼请求。之后,律师吸取了李铃案败诉的教训,搜集了大量的证据,证明患者所服用的龙胆泻肝丸正是同仁堂所生产的,但此次法院裁定认为,患者不能证实所患肾病“系服用龙胆泻肝丸所致”。在患者与同仁堂人身损害赔偿案件审理中,由于患者无法证明服用龙胆泻肝丸与人身损害存在因果关系而败诉。2004年2月,28名北京的龙胆泻肝丸的受害人曾集中在北京炜衡律师事务所,打算共同起诉同仁堂,当时全国各地加入诉讼队伍的人数多达140多人,曾被称之为“建国以来药品侵权最严重、危害面最大的事件”。

3.2 葡萄糖酸钙案

1999年11月,一名5岁患儿在服用哈尔滨制药三厂(简称“哈药三厂”)生产的葡萄糖酸钙口服液后,出现“特殊且极严重的腹泻反应”,20d后腹泻才止住。当年12月患儿家属又购买了16盒葡萄糖酸钙口服液,按说明书给孩子服用2~3d后,孩子又开始腹泻,并再次入院治疗。查询该葡萄糖酸钙口服液的说明书,上面并没有ADR的记载。患儿家属将有关情况告之厂家后,厂家并没有按照《ADR报告和监测管理办法》第十三条的规定,对可能与用药有关的ADR详细记载、调查、分析、评价、处理,并填写《ADR事件报告表》的要求执行。2000年10月,患儿家属在上海市黄浦区人民法院对哈药三厂提起了民事诉讼(即“葡萄糖酸钙案”),请求法院查处被告违反《ADR报告和监测管理办法》的行为,赔偿原告1万元的直接经济损失,被法院以证据不足驳回。2000年11月患儿家属又在北京市第一中级法院、北京市高级人民法院对国家食品药品监督管理局提起行政诉讼。结果分别被法院以“原告没有法律依据”为由,作出了“不予受理”的裁定。

4 我国行政管理部门在药品监管中存在的问题

4.1 国家有关部门对ADR监察职能的效率有待提高

我国《ADR报告和监测管理办法》规定,我国ADR的监督管理机构是各级食品药品监督管理局。但食品药品监督管理局在其职能行使中效率不高,使得ADR造成的损害不能得到有效及时的控制。如龙胆泻肝丸中的某味中药,长期使用会导致肾功能损伤,生产厂商曾向有关部门申请以无毒的另一味中药予以替代,但从提出申请到获得批准,耗时近2年。

4.2 ADR监管体系有待完善

《药品管理法》第七十一条规定,国家实行ADR报告制度。药品生产企业、药品经营企业和医疗机构必须经常考察本单位所生产、经营、使用的药品质量、疗效和反应。发现可能与用药有关的严重ADR,必须及时向当地药品监督管理部门和卫生行政部门报告。《ADR报告和监测管理办法》第十二条规定,ADR实行逐级、定期报告制度,必要时可以越级报告。但在龙胆泻肝丸事件中,尽管2001年就开始有临床接诊怀疑服用龙胆泻肝丸致肾功能衰竭的患者,且多名患者正住院治疗,但似乎并无医疗机构按照规定进行上报。据报道,对照每年每百万人口应有200~400份ADR病例报告的国际标准,中国2004年每百万人口报告数不足60份,仅为标准的1/5。国家ADR监测中心收到的报告,约99%为已知的ADR,根本达不到风险管理目的。在实际执行ADR强制报告制度中,企业的报告数只占总数的1%,而这一比例在美国为90%以上。表明我国对ADR报告的意识有待提高。

5 我国在处理ADR案件中存在的司法、立法问题

5.1 ADR案件举证责任的分配有待完善

除最高人民法院《关于民事责任举证若干问题》中所规定的8种举证责任倒置的情况外,我国民事诉讼举证的基本原则是“谁主张,谁举证”。如龙胆泻肝丸案,法院一次以原告不能证明其肾病因服用同仁堂所产龙胆泻肝丸为由,一次以原告不能证明所患疾病与龙胆泻肝丸有直接因果关系为由,驳回原告诉讼请求。照此逻辑,即使有众多资料报道和众多该药品损害事件发生,在国家权威机构作出龙胆泻肝丸存在毒性的鉴定结论以前,被害人如果不能证明关木通有毒等于龙胆泻肝丸有毒,不能证明其除服用龙胆泻肝丸外无其他诱发因素,就无法认定存在法律上因果关系,就不能得到赔偿。而在ADR/ADE事件中,由于药品服用后,有时需很长时间才能反映出ADR,而且ADR具有专业性和复杂性,因此,要被害人证明上述因果关系几乎是不可能的。如果机械地适用民事诉讼法“谁主张,谁举证”的原则,显然受害人的合法权益是无法得到保护的。

5.2 相关的法律法规需健全

ADR/ADE事件,一旦定性为ADR就排除了过错和过失责任,一般的过错原则就无法适用,因此只能限定在特殊侵权范围内考察。在法定的特殊侵权类型中,医疗事故与ADR的联系最为密切,那么我国《医疗事故处理条例》是否可适用于ADR呢?我国《医疗事故处理条例》第二条规定:本条例所称医疗事故,是指医疗机构及其医务人员在医疗活动中,违反医疗卫生管理法律、行政法规、部门规章和诊疗护理规范、常规,过失造成患者人身损害的事故。据此,医疗事故实行的是过错原则。《医疗事故处理条例》第三十三条规定,在医疗活动中由于患者病情异常或者患者体质特殊而发生医疗意外的、在现有医学科学技术条件下发生无法预料或者不能防范的不良后果的不属于医疗事故,ADR就属于“无法预料或者不能防范的不良后果”,因此不能适用《医疗事故处理条例》的规范。

既然ADR案件不能适用《医疗事故处理条例》,那么能否适用我国的《产品质量法》呢?答案是否定的。根据《产品质量法》的规定,产品存在缺陷造成人身、缺陷产品以外的财产损害的,生产者应当承担赔偿责任。而在ADR案件中,药品的质量是符合国家相关标准的,因此,在处理ADR案件时也不能适用该法。而根据我国《药品管理法》的规定,只有当药品生产者、经营者、医疗机构违反本法规定,给药品使用者造成损害的,才应当承担赔偿责任。由于ADR案件中不存在生产者、经营者和医疗机构违反该法律的具体规定,故也无法适用该法。

6 结语

ADR是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。因此ADR发生的前提条件是:(1)药品必须合格;(2)正常使用药品。在符合上述两个前提条件下,ADR则又可以分为药品正常且可预期的ADR和药品正常且可预期之外的ADR。对于前者,各国大都立法规定,应在药品的标签或说明书上作充分的说明。由于药品本身就是一种不可避免的不安全产品,学者认为:求药物使用之效益,常须容忍相当之危险存在。这种“可以容忍的危险”,即经过充分说明体现在药品的标签或说明书上的ADR则在一定程度上属“合理危险”。而后者则是药品本身有而未能被发现的意外有害反应。我国台湾地区学者称之为药品的设计缺陷,即药品依其设计制造,而有当时未预期的本质上的不安全,有致人损

我院609例药源性皮疹病例分析

杨君*, 黄仲义(上海静安区中心医院临床药理室, 上海 200040)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)14-1308-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.24

摘要 目的:探讨药源性皮疹(药疹)的发生情况。方法:采用描述性研究方法对1999年4月至2012年3月我院609例药疹病例进行回顾性分析。结果:609例药疹病例中,女性多于男性,男女之比为1:1.31;单一用药为514例,合并用药为95例;药疹程度轻度为159例,中度为443例,重度为7例;经积极抗过敏治疗501例,未进行特殊处理108例;609例药疹全部治愈;因果关系评定为“肯定”3例,“很可能”458例,“可能”148例;609例药疹涉及可疑的致敏药物98种,其中抗菌药物发生率占65.35%,其次为中药制剂和中枢神经系统药,分别占15.44%、8.37%;药疹的类型以发疹型药疹最多,占47.95%,其次为荨麻疹型药疹和多形红斑型药疹,分别占30.71%、15.44%。结论:临床对药疹应引起高度重视。对有过敏史的患者应提高警惕,合理用药,以减少药疹的发生。

关键词 药源性皮疹;病例分析;药品不良反应

Analysis of 609 Cases of Drug-induced Skin Rash in Our Hospital

YANG Jun, HUANG Zhong-yi (Dept. of Clinical Pharmacology, Shanghai Jing'an District Center Hospital, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence of drug-induced skin rash (drug rash). METHODS: By descriptive study, 609 cases of drug rash in our hospital from Apr. 1999 to Mar. 2012 were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 609 cases of drug rash, male cases was less than female cases with the ratio of 1:1.31; there were 514 single medication cases and 95 combined medication cases; there were 159 mild cases, 443 moderate cases and 7 severe cases; 501 cases were symptomatically treated, 108 cases were not given special treatment; 609 patients were all fully recovered; in the cause-effect relationship assessment, there were 3 certain cases, 458 probable cases and 148 possible cases; 98 drugs were suspected of drug-induced skin rash in 609 cases; the anti-infective drug rash accounted for 65.35%; drug rash induced by TCM preparation and central nervous system drugs accounted for 15.44% and 8.37% respectively; exanthematic eruption accounted for 47.95%, followed by urticaria eruption and erythema multiforme, accounting for 30.71% and 15.44% respectively. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the drug rash. In order to reduce the occurrence of the drug rash, drugs should be used in a rational way, especially for the patients with allergic history.

KEY WORDS Drug-induced skin rash; Case analysis; Adverse drug reactions

药源性皮疹(药疹)是药品不良反应(ADR)中最常见的一种,药疹是药物变态反应在皮肤黏膜的表现。尽管多数患者的临床表现较轻,但严重者可累及机体的内脏系统,甚至危及生命。近年来,药疹的发生率呈不断上升的趋势,随着ADR监测工作的深入和完善,药疹已引起高度重视。为了进一步了解与药疹相关的可疑药物及临床表现,故对我院609例药疹病例进行了回顾性分析,以便了解我院引起药疹的可疑药物,同时了解药疹的临床表现、潜伏期、持续时间以及转归,以进一步探讨引起药疹的易感因素。

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

害的可能。亦即药物在设计上有不合理的危险,而这种危险系因设计上错误所致。从上述德国的立法例和美国的判例来看,二者都肯定了药品常见且可预期之外的ADR致人损害时,对受害人应当给予赔偿,可见此种意外的ADR对于受害人而言是一种不合理的危险,也即药品本身存在设计缺陷。另外,从消费者权益保护的角度而言,药品存在意外的ADR等于剥夺了消费者的知情权,使消费者对于损害的防范处于一种被

以我院自1999年4月至2012年3月收集并呈报的ADR中的药疹病例609例为研究对象,进行回顾性分析。

1.2 方法

采用描述性研究方法,将609例药疹病例按患者性别与年龄、既往药物过敏史、可疑药物、并用药品、服药至引发药疹的时间、药疹的转归等情况逐项记录,并对收集的临床资料进行分类统计分析。

2 结果

2.1 人口学资料

在609例药疹患者中,男性264例(43.35%),女性345例(56.65%),男女之比为1:1.31。其中,年龄最小患者为20岁,

动、不利的境地,其危险性是显而易见的,也是不合理的。换句话说,药品使用者因此而遭受损害就应当得到救助。

参考文献

- [1] 田诗雍.ADR损害的司法救济初探[EB/OL].(2011-03-04)[2013-01-29].http://fayuan.xinmin.cn/lwyd/2011/03/04/9605523_2.html.
- [2] 张建平.法律上如何证明ADR的因果关系[J].中国药物警戒,2006,3(3):131.

(收稿日期:2012-07-14 修回日期:2012-12-13)

* 副主任药师。研究方向:药品不良反应。电话:021-61578133。
E-mail: yjtracy@sina.com